

RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AMONG ADULT THALASSEMIA PATIENTS IN
RAJAVITHI HOSPITAL

Mr. Chajchawan Nakhakes

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียผู้ใหญ่ในโรงพยาบาลราชวิถี



นายชัชวาล นาคะเกศ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AMONG ADULT THALASSEMIA PATIENTS IN RAJAVITHI HOSPITAL
By	Mr. Chajchawan Nakhakes
Field of Study	Health Development
Thesis Advisor	Professor Somrat Charuluxananan, M.D.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....Dean of the Faculty of
Medicine
(Associate Professor Sophon Napathorn, M.D.)

THESIS COMMITTEE

.....Chairman
(Professor Tanin Intragamthornchai, M.D.)

.....Thesis Advisor
(Professor Somrat Charuluxananan, M.D.)

.....Examiner
(Assistant Professor Chulalak Komoltri, Ph.D.)

.....External Examiner
(Assistant Professor Kanchana Chansoung, M.D.)

ชัชวาล นาคะเกศ : ปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียผู้ใหญ่ใน
โรงพยาบาลราชวิถี. (RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AMONG ADULT
THALASSEMIA PATIENTS IN RAJAVITHI HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก:
ศ. นพ. สมรัตน์ จารุลักษณะนันท์, 4 หน้า.

ที่มา เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนทางกระดูก โดยเฉพาะภาวะกระดูกบาง
(osteoporosis) เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ประกอบกับข้อมูลทางด้านระบาดวิทยา
ที่ศึกษาถึงความชุกของภาวะกระดูกพรุนของผู้ป่วยโรคนี้ในประเทศไทยยังมีน้อย จึงเป็นที่มาของ
การศึกษานี้เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับของผู้ป่วยธาลัสซีเมียใน
โรงพยาบาลราชวิถี

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยธาลัสซีเมียผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เป็นแบบรุนแรง ได้แก่ thalassemia
intermedia และ thalassemia minor 190 รายได้นำเข้ามาในการศึกษาทางสถิติเชิงพรรณนา
แบบภาคตัดขวาง ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศและภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ยังไม่ได้รับ
การรักษา, ผู้ป่วยสตรีวัยหมดประจำเดือนและผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อภาวะเมตาบอลิซึมของกระดูก
จะไม่นำมารวมในการศึกษานี้ การประเมินภาวะกระดูกพรุนใช้วิธีตรวจความหนาแน่นกระดูกด้วย
วิธีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ คำนวณค่าออกมาเป็นคะแนน มีการเก็บข้อมูลค่าตัวแปรอิสระที่คาด
ว่ามีผลเกี่ยวข้องกับความหนาแน่นกระดูกเพื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทางสถิติ

ผลการศึกษา จากจำนวนผู้ป่วย 190 ราย เป็นชาย 58 คน หญิง 132 คน อายุเฉลี่ย
 35.48 ± 14.11 ปี (พิสัย 15-87 ปี) ค่าเฉลี่ยคะแนนความหนาแน่นกระดูกที่ตำแหน่งของกระดูกฟี
เมอร์ -0.86 ± 1.14 (พิสัย -3.7 - 2.40). ความชุกของภาวะกระดูกพรุนคือ 11.59% (22/190)
ค่าเฉลี่ยความหนาแน่นกระดูกจำแนกตามความรุนแรงของโรคพบว่าแตกต่างกันกล่าวคือธาลัสซี
เมียรุนแรงปานกลางที่ได้รับเลือดเป็นประจำมีค่า -1.01 ± 1.17 กลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นครั้งคราวอยู่ที่
 -0.97 ± 1.16 และกลุ่มที่รุนแรงน้อย -0.54 ± 1.01 , $p=0.017$ ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ระหว่าง
ระดับฮีโมโกลบินและความหนาแน่นกระดูกเป็น $r=0.192$, $p=0.008$ เกี่ยวกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยง
พบว่า ภาวะดัชนีมวลกายต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงภาวะกระดูกพรุน (OR=3.09, 95%CI 1.09-
8.76, $p=0.039$) ในขณะที่การขับเหล็กเป็นประจำป้องกันภาวะกระดูกพรุน (OR=0.24, 95%CI
0.09-0.69, $p=0.005$) ในการวิเคราะห์หาค่าตัวแปร พบว่าไม่มีปัจจัยใดมีผลชัดเจน

สรุป ภาวะกระดูกพรุนเป็นภาวะที่พบได้บ่อยแม้ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่อาการรุนแรง
ปานกลางและรุนแรงน้อย ดังนั้นการคัดกรองภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีความจำเป็น
โดยเฉพาะผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ในแง่การให้การรักษาหรือการป้องกันยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อนิติ

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

5474908930 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: THALASSEMIA / OSTEOPOROSIS / HEMOGLOBIN LEVEL

CHAJCHAWAN NAKHAKES: RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AMONG ADULT THALASSEMIA PATIENTS IN RAJAVITHI HOSPITAL. ADVISOR: PROF. SOMRAT CHARULUXANANAN, M.D., 4 pp.

Background bone complications especially osteoporosis are very common in Thalassemia patients. The objectives of this study was to assess risk factors of osteoporosis among adult thalassemia intermedia and minors and its prevalence in randomly selected adult population

Patients and Methods 190 adult thalassemia intermedias and minors was included in the descriptive cross-sectional study. Patients with untreated hypogonadism, untreated hypothyroidism, menopause and with history of treatment with medications that have effects on skeletal and bone metabolisms were excluded. BMD of femoral neck were measured by means of calibrated dual energy X-ray absorptiometry. Independent factors likely to be associated with osteoporosis were determined and included in the analysis to ascertain possible associations.

Results Of 190 patients, 58 male and 132 female patients were included. Mean age was 35.48±14.11 years old (range 15-87). The Mean Z score of femoral neck was -0.86±1.14 (range -3.7-2.40). prevalence of osteoporosis was 22/190(11.59%). Comparison by type of thalassemia and its severity (blood transfusion dependent or nor), Mean BMD Z Scores among 3 types of thalassemia were different including thalassemia intermedias with blood transfusion dependent -1.01±1.17, thalassemia intermedias with blood transfusion independent -0.97±1.16 and thalassemia minors -0.54±1.01, $p=0.017$. Correlation between the pretransfusion hemoglobin level and BMD score was $r=0.192, p=0.008$. By univariate analysis, this study showed low BMI was a risk factor for osteoporosis (OR=3.09, 95%CI 1.09-8.76, $p=0.039$) and iron chelation therapy as a protective factor (OR=0.24, 95%CI 0.09-0.69, $p=0.005$). In multivariate analysis, there were no significant factors.

Conclusions: Regarding the high prevalence of osteoporosis in patients with thalassaemia, all patients at risk should be screened periodically for bone disease. The uncertainty and disagreements as to the potential role of different factors indicate the necessity for further studies in order to recognize the pathophysiologic basis of this serious complication of thalassaemia.

Field of Study: Health Development

Academic Year: 2013

Student's Signature

Advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to our heart-felt thank all staffs at Rajavithi Hospital and at the Clinical Epidemiology Unit, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for helpful suggestions and supports. I also thank Dr. Somrat Charuluxananan for excellent suggestions and comments, Assistant Professor Dr. Chulaluk Komoltri for statistical analysis and very good suggestions, Dr.Yuthana Saengsuda, Nuclear medicine specialist and all staffs at Nuclear medicine department for BMD measurement .

This study was supported by THE 90th ANNIVERSARY OF CHULALONGKORN UNIVERSITY FUND (Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund).



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
CHAPTER I	1
INTRODUCTION	1
1.1 Background and Rationale	1
CHAPTER II	4
REVIEW OF LITERATURES	4
2.1 Review of Related Literatures	4
CHAPTER III	5
RESEARCH METHODOLOGY	5
3.1 Research Questions	5
3.2 Research Objectives	5
3.3 Hypothesis	5
3.4 Conceptual framework	6
3.5 Key words	6
3.6 Operational Definitions	6
3.7 Research Design	7
3.8 Research Methodology	8
3.9 Data collection	9
3.10 Data analysis	12
3.11 Ethical Considerations	16
3.12 Limitation	17
3.13 Expected benefit and application	17
3.14 Obstacles	17
CHAPTER IV	18

	Page
RESULTS	18
4.1 Patient Demography and Characteristics	18
4.2 Outcome	20
CHAPTER V	28
DISCUSSION.....	28
CHAPTER VI	32
CONCLUSION	32
REFERENCES	33
APPENDIX.....	35
VITA.....	70

CHAPTER I

INTRODUCTION

1.1 Background and Rationale

Thalassemia is one of the most common genetic disorders. In Thailand as endemic area of this disease, there are approximately 12,000-13,000 newly diagnosed all types of thalassemia every year while there are about 600,000 patients living with this disease(1). In Thailand and South East Asia, high prevalence in HbE (upto 40-50% in some area in North East region of Thailand) so β thalassemia with Hb E is very common and high frequency of α thalassemia gene (upto 20-40% in the north of Thailand) so HbH which is combination of abnormality of this gene is also common too the past decades, more advances and safer blood transfusion therapy and effectiveness of iron chelation contribute thalassemic patients to live longer. Consequently, they suffer from more morbidity. Due to heterogeneity of this disease, in study by Voskaridou et al, osteoporosis is very high prevalence (upto 50%) among thalassemia major (the most severe form) as compared with less severe form (thalassemia intermedia and minor)(2). In Thailand, there is national policy for screening high risk couples who will give birth with thalassemia major prenatally, so incidence of thalassemia major decreases substantially since this policy has been implemented. While non-major thalassemia (thalassemia intermedia and thalassemia minor) are more common, there are no exact prevalence of osteoporosis among non-major thalassemia in Thailand. According to large retrospective study about common practice in treatment of thalassemia intermedia in Mediterranean Europe and Middle East Asia (OPTIMAL CARE), prevalence of osteoporosis is 22.9%(3). Because differences in geographic area, dietary calcium intake and ethnicity, we can not assume the same prevalence as aforementioned study. It's the objective of this study

to measure how much extent of osteoporosis among non-major thalassemia patients in Thailand.

Osteoporosis represents prominent causes of morbidity in children and adults of both genders with thalassemia(4,5,6). Pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis (TIO) involves ineffective erythropoiesis and bone marrow expansion, endocrine complications, iron overload and iron chelation therapy , vitamin deficiency (especially vitamin D) and ,finally, decreased physical activity(7).One important factor in TIO is ineffective erythropoiesis leading to increase erythropoietic activity and bone marrow cavity expansion and then finally distort bone architecture. Theoretically, suppression of erythropoietic activity by keeping hemoglobin level higher than baseline should decrease bone distortion leading to cortical bone loss. It's common practice guideline for pediatric hematologists for keeping higher hemoglobin level (hypertransfusion regimen) which is around 10-12g/dl. Hypertransfusion regimen is proved clinically significant in maintenance normal growth and development in children and adolescents. About bone mass aspect, there are many observations found that suboptimal transfused thalassemic patients had low bone mass than those with regular transfusion. However, there is no evidence-based information about keeping high hemoglobin level in helping maintain bone mass in adult setting. In Thailand, National Practice guideline for diagnosis and management of thalassemia latest version (2011) suggests hypertransfusion regimen for thalassemic children aged less than 15 years old. There is no recommendation for hypertransfusion regimen or keep higher hemoglobin level in adult patients. Objective of blood transfusion in adult patients includes supportive and symptomatic treatment for anemic symptoms or special conditions such as preoperative preparation and pregnancy. There are many concerns about side effects from frequent blood transfusion . these side effects include iron overload, alloimmunization and infectious risk. Due to advancement in transfusion therapy and more effective and more accessible iron chelation, all of side effects can

minimize and it's feasible to keep adult thalassemic patients with higher hemoglobin level than usual practice.so we want to know the association between pretransfusion hemoglobin level .



CHAPTER II

REVIEW OF LITERATURES

2.1 Review of Related Literatures

In aspect of prevalence of osteoporosis in Thailand, by searching the international databases (Pubmed, Scopus, Medline, CINAHL) and also local database(ThaiIndexMedicus), there are two papers reporting about prevalence of osteoporosis in childhood and adolescent thalassemia major which is as high as 50%(8,9).The mechanism of pathogenesis of bone disease in thalassemia is multifactorial and complicated. Peak bone mass is reached shortly after completion of puberty and normally remain stable until the 3rd decade of life when age-related bone loss begins. Nontransfused patients who develop bone distortion mainly due to ineffective erythropoiesis and progressive marrow expansion ,result in bone deformities(10).In contrast, severe β thalassemic patients with regular transfusion had greater BMD than moderately severe β thalassemic patients without regular blood transfusion(11).So the reduction of the rate of marrow erythropoiesis by blood transfusion which is reflected by high hemoglobin level would be the factor that reduces the severity of low BMD in thalassemic patients. this confirms in the study of different transfusion schemes in 52 beta thalassemia patients shows that strong association between prehemoglobin transfusion and erythropoiesis ($r=-0.77,p<0.001$)(12,13). However, correlation of BMD with rate of marrow erythropoiesis has not been demonstrated in adult patient settings. It can hypothesize whether high hemoglobin level(suppressed erythropoietic activity in Bone marrow) correlates with high BMD.

CHAPTER III

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research Questions

3.1.1 Primary research question:

- Risk Factors of osteoporosis among adult thalassemia patients
- association between hemoglobin level and osteoporosis
- Prevalence of osteoporosis among adult thalassemia patients in Rajavithi hospital.

3.1.2 Secondary research question:

- association between iron chelation and osteoporosis
- association between iron loading and osteoporosis
- prevalence of vitamin D deficiency

3.2 Research Objectives

3.2.1 to determine risk factors and prevalence of osteoporosis among adult thalassemia patients

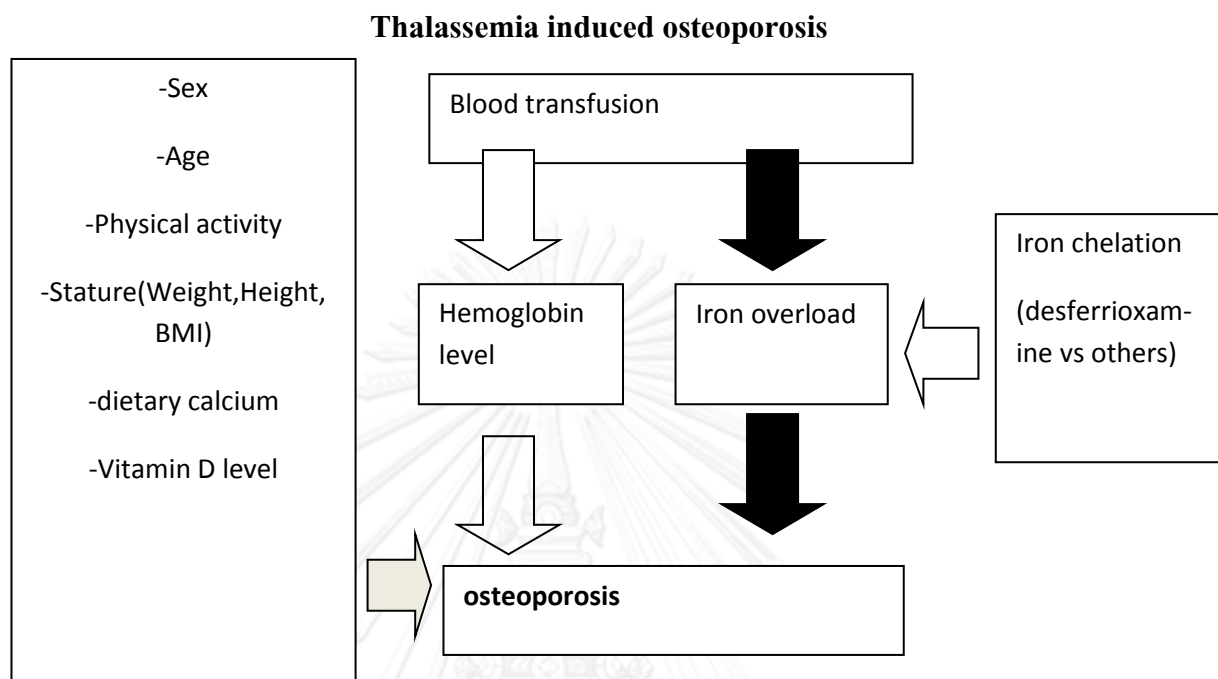
3.2.2 to find association between hemoglobin level and osteoporosis

3.2.3 to determine association between iron loading , iron chelation and osteoporosis

3.3 Hypothesis

none

3.4 Conceptual framework



Black arrow-aggravating, White arrow-improving, grey arrow-influencing

Figure 1: conceptual frame work shows factors that have influences on osteoporosis in thalassemia patients

3.5 Key words

thalassemia, osteoporosis, Hemoglobin level

3.6 Operational Definitions

thalassemia: thalassemia syndrome with diagnosis by Hemoglobin electrophoresis or High Performance Liquid chromatography(HPLC), not including thalassemia trait, homozygous Hb E

Osteoporosis: BMD Z score (femoral neck) ≤ -2.5 by WHO criteria¹⁴

Hemoglobin level: stable Hemoglobin level at the time of obtaining blood sample (if patient get blood transfusion, blood sample should be obtained at least 2 week after last transfusion)

Iron overload: ferritin level over 1000ng/ml at time of obtaining blood sample which should be no sign and symptoms of illnesses.

blood transfusion dependent(TD): need regular blood transfusion every 4-12 weeks or less for maintenance Hemoglobin level above 6-7 g/dl.

blood transfusion independent(TI): don't need or need blood transfusion at the interval more than 12 weeks for maintenance Hb level above 6-7 g/dl.

BMI: (Body mass index) will be calculated by

$\text{Weight (Kg)}/\text{Height}^2(\text{m}^2)$

3.7 Research Design

Descriptive, cross-sectional study

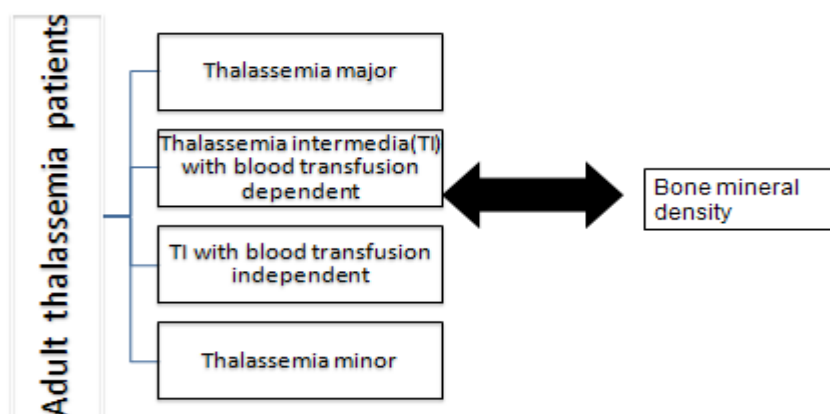


Figure 2: diagram representing research design

3.8 Research Methodology

3.8.1 Population and Sample :

Thai adult thalassemia patients age between 15-50(15) year-old who are currently followed up at outpatient department(OPD), Hematology Unit, Rajavithi Hospital.

-sample population:

adult thalassemia patients with who are currently followed up at outpatient department(OPD), Hematology Unit Rajavithi Hospital and fulfill the following criteria.

3.8.2 Inclusion criteria/Exclusion criteria:

Inclusion criteria

- adult thalassemia patients aged between 15-50 years old
- no history of regular taking following medications which have effects on calcium bone metabolism ,including vitamin D,calcium,steroids,anticonvulsants, diuretics and/or bisphosphonates(within 3 months before enrollment)
- normal gonadal function: no delayed puberty from History taking and physical examination
- normal renal and liver function
- consent for blood sample taken for test and evaluation for bone mineral density

Exclusion criteria:

- hypothyroidism without treatment
- immobilization during the last 3 months
- bone and skeletal related disorders
- menopause
- Pregnancy

-HIV infection

3.8.2 Sample size determination

This study was a descriptive study to estimate the prevalence of osteoporosis in thalassemia intermedia. Based on OPTIMAL CARE study³, prevalence of osteoporosis in thalassemia intermedia was 22.9%. In this study, it was expected that the prevalence would be 23% with 95% CI of 23%±6% (error = 6% = 25% of prevalence). Therefore, a sample of 190 patients was required as

shown below. $n = Z_{\alpha/2}^2 P(1-P) / d^2$

P=prevalence of osteoporosis=0.23

Q=1-0.23

d = Acceptable error in estimating prevalence = 0.06

n = 188.98~190

3.9 Data collection

Independent variables:

Age

Sex

Height

Body weight

BMI(Body Mass Index)

type of thalassemia(thalassemia intermedia, thalassemia minor)

blood transfusion dependent vs independent

type of iron chelation(deferrioxamine vs other)

Iron loads(ferritin level)

Hemoglobin level

Physical activity

Dietary calcium intake

Dependent variables:

BMD(bone mineral density)

Measurement of variables

Age-years

Sex-M vs F

Body Mass Index(BMI)

Iron overload(ferritin- ng/ml)

Hemoglobin level(g/dl)

type of thalassemia- result of Hemoglobin electrophoresis

Physical activity-use WHO GPAQ (global physical activity questionnaire version2 2005) to calculate into average METs(metabolic equivalents) (see appendix)

Dietary Calcium Intake-using 3 days food record and semiquantitative Food Frequency Questionnaires in combination with Table of Thai food composition of calcium to convert to daily calcium in mg/day.

Vitamin D level:Vitamin D total assay which quantify Vitamin D level into total 25-OH vitamin D in human plasma in ng/ml unit. Serum 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ were analyzed by LCMS/MS with an Agilent 1260 Infinity liquid chromatograph (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany)coupled to a QTRAP® 5500 tandem mass spectrometer(AB SCIEX, Foster City, CA, USA) using a MassChrom® 25-OH-Vitamin D₃/D₂ diagnostics kit (Chromsystems,Munich, Germany). The summation of serum 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ was used to reflect vitamin D status. The inter-assay and intra-assay coefficients of variation of total serum 25(OH)D level were 6.3% and 5.0%, respectively BMD: dual-X-ray absorptiometry(Lunar DPX-L,version 1.32:Lunar Corp,Madison, WI, USA). data are expressed as BMD Z scores at Femoral neck area that are calculated from BMD values of sex- and age-matched normal Thai adult.

Thalassemia patients have delayed bone age, BMD Z score may be underestimated. so bone age is also calculated for BMD Z score for bone age.

Data collection will be made at the OPD Hematology Rajavithi Hospital and the questionnaire interview will do at the provided area at the OPD Hematology too. About 3 days food record form, the patients will be informed about how to record their 3 day dietary intake in the 3 day dietary food record form (see appendix 4), the form will be collected by phone or fax or email.



3.10 Data analysis

Table 1: Data analysis

Data		Presentation
Administrative variables -Identification Number -Code		
Screening case History taking female: menstruation Physical examination -Tanner pubertal staging Test for screening only -Liver function test -BUN(mg/dl) -Cr(mg/dl) -TSH -Free T ₄		
Demographic data -age(years) -sex -weight (kgs) -Height (meters) -BMI(kg/m ²)	continuous dichotomous continuous continuous	Mean,SD frequency,% Mean,SD Mean,SD Mean,SD
Hemoglobin level(g/dl)	continuous	Mean,SD

Data		Presentation
degree of anemia -Hb \leq 7 g/dl -7<Hb<10 g/dl -Hb \geq 10 g/dl	categorical	frequency,% frequency,% frequency,%
iron loading(ferritin-ng/ml)	continuous	Mean,SD
degree of iron overload -no (ferritin<1000ng/ml) -mild to mod.(1000 \leq x \leq 2500mg/ml) -severe(>2500mg/ml)	categorical	frequency,% frequency,% frequency,%
type of iron chelation -none -deferrioxamine -others	categorical	frequency,% frequency,% frequency,%
Physical activity(METs)*	continuous	Mean,SD
daily calcium intake(mg/day)	continuous	Mean,SD
BMD Z score	continuous	Mean,SD

	Thalassemia intermedia with D	Thalssemia intermedia with I	Thalassemia minor
Age (years)			
Sex (MvsF)			
Weight,Height (BMI)			
Hemoglobin level (g/dl)			
Ferritin(ng/ml)			
Physical activity(METs)			
Daily calcium intake(mg/day)			
25OH vitD(ng/ml)			

Table2: demographic data will be analyzed by despritive statistics for Mean,SD for continuous variables and (D-blood transfusion dependent, I-blood transfusion independent)

	Thal intermedia with D	Thal intermedia with I	Thal minor	ANOVA	P value
Z score					

Table 3: Comparison of mean difference of BMD among study groups will be analyzed by ANOVA

Parameter	Osteoporosis (yes)	Osteoporosis (no)	OR	95%CI	Pvalue
Thalassemia (DvsI)					
Age(<=30 vs >30-50)					
Sex(MvsF)					
Hb (<10 vs ≥10g/dl)					
ferritin(<1000vs>=1000ng/ml)					
iron Chelation Rx vs No					
Deferrioxamine vs other					

Table 4: univariate analysis for parameters on osteoporosis

Correlational analysis

simple regression analysis for association between Hemoglobin level and osteoporosis, other interested factors (blood transfusion frequency, iron loading, chelation therapy, Age, Sex, body stature, vitamin D level, dietary calcium intake) and osteoporosis.

Univariate analysis and binary logistic regression model for identification of risk factors for osteoporosis. Finally, multiple regression analysis is done for overall factors impact on osteoporosis.

3.11 Ethical Considerations

The protocol must be reviewed and approved by the ethical committee of Rajavithi Hospital review board. All eligible subjects will be received detail of the study by the informed consent and from research assistants. (If patients are incapable in reading) The informed consent will explain the protocol thoroughly about the following items:

- Detail protocol, objectives and methods of study.
- Patients have the right to refuse to participate or withdraw from this study at any time without interfering their proper medical care.
- A signed informed consent will be obtained from the subjects without enforcement.
 - No harmful to participant due to blood test done routinely when the patients come to follow up at the clinic.
 - Measurement of BMD by Dual-X-ray absorptiometry is very low risk for patient due to minimal dose of X ray beam exposed in one test.
 - There is no reimbursement or compensation for the patients in the study.

3.12 Limitation

This study design is descriptive, cross-sectional study. Outcome can be defined in term of prevalence and associations between interested factors and outcome but difficulty of establishing causal relationships between osteoporosis and Hemoglobin level is major weakness. so confounding factors that have affects on bone metabolism other than suppression of erythropoietic activity by maintaining high hemoglobin are controlled by exclusion criteria and multivariate analysis.

3.13 Expected benefit and application

Know the prevalence of osteoporosis in Thai thalassemia population. So this study let us concern about osteoporosis among thalassemia patients to consider intervention to prevent further complications from osteoporosis, including fractures, bone pain. Association between high hemoglobin level with less osteoporosis will help us continue further study about causal effect of keeping blood transfusion to maintain high hemoglobin to decrease further bone loss in adult patients.

3.14 Obstacles

Measurement of 25OH vitamin D has variation between laboratory .so we need to validate reliability by standard Quality control measure.

CHAPTER IV

RESULTS

4.1 Patient Demography and Characteristics

190 patients were met inclusion criteria for eligibility. As shown in table 3 , there was 138(72.6%) patients with thalassemia intermedia and remaining 52(27.4%) patients with diagnosis of thalassemia minor. There were 58 male patients and 132 female patients. Mean age was 35.5 ± 14.1 years, range 15-87years old. Occupations of this study subjects included that 31 (16.3%) were working in private sector, 30 (15.3%) were students, 30 (15.3%) were housewives, 21 were working for government (11.1%) and other as shown in figure . Subjects came from nationwide beside Bangkok (73, 38.4%). About treatment expenditure coverage, nearly half of our study subjects (94, 49.5%) were under universal coverage program, while remaining 62 (32.6%) were social welfare, 29(15.3%) were reimbursement by government or state enterprises, as shown in figure . Mean hemoglobin level at steady state among overall 190 patients was 7.35 ± 1.81 g/dl. Classified by hemoglobin level, this study, most patients have hemoglobin less than 10g/dl(176, 92.6%),while remaining subjects (14,7.4%) have more than 10g/dl. About iron loading status at steady state, Mean ferritin level $1,745.53 \pm 1981.42$ ng/ml(range 45.4-19,471.00). According to classification of degree of iron overload(severe:defined as $\geq 2,500$ ng/ml), 80 (42.1%) subjects were without iron overload, 68(35.8%) subjects were defined as non-severe iron overload and 42(22.1%) were severe iron overload. Within 110 subjects with iron overload, 93 patients were receiving iron chelation therapy including deferroxamine(10, 10.75%), deferipone(71, 76.34%), deferasirox(2, 2.15%) and combination(all were deferroxamine and deferipone;10, 10.75%), as shown in pie chart.

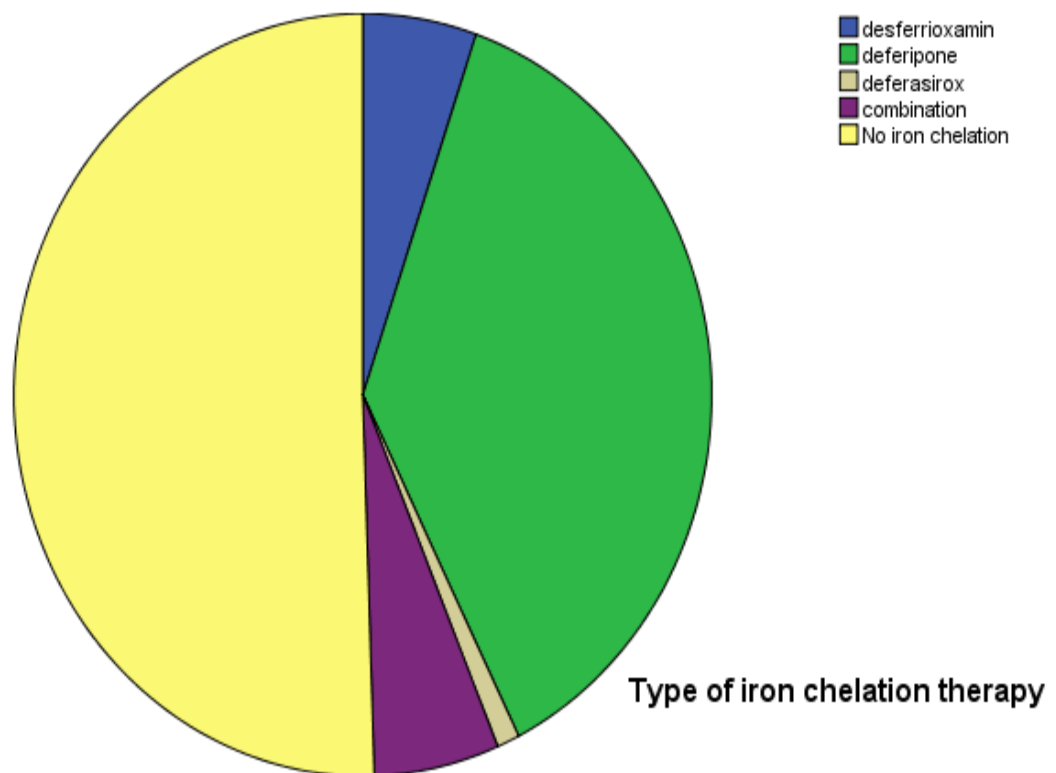


Figure 3 : Pie chart of type of iron chelation therapy in iron overload patients.

About splenectomy status, a total of 57 (30%) patients were splenectomized. 51 patients with blood transfusion dependent and 139 patients with blood transfusion independent were included in this study. Among type of thalassemia (intermedia and minor), 49 of 51 (96.08%) patients with blood transfusion dependent were thalassemia intermedia, while 2 (3.92%) thalassemia minor patients were blood transfusion dependent.

In aspect of physical activity, mean physical activity was 1684.43 ± 2493.74 METs-minutes-week with skewness 3.09. Median physical activity was 800 METs-minutes-week. 48 of 132 (34.8%) thalassemia intermedia patients were classified as low physical activity (less than 600 METs-minutes-week), in comparison with 27 of 52 (52.1%) thalassemia minor patients with low physical activity.

Finally, daily dietary calcium intake and vitamin D level parameters, mean daily dietary calcium intake was 575.89 ± 364.00 mg (range 11.0-2810.73). According to Thai RDA for daily calcium in adult aged more than 16 years with no less than 800 mg, prevalence of inadequate daily calcium intake was 82.1%(156/190). Mean vitamin D level was 25.35 ± 26.51 ng/ml(range 7.53-371.42) , prevalence of vitamin D deficiency (<20 ng/ml) was 35.26%(67/190).

4.2 Outcome

Mean BMD score among overall 190 subjects was -0.86 ± 1.14 (range -3.7-2.40). prevalence of osteoporosis was 22/190(11.6%). After excluding thalassemia minor , prevalence of osteoporosis among thalassemia intermedia patients was 19/138(13.77%). Comparison between mean BMD among Thalassemia intermedia with blood transfusion dependent(49) , Thalassemia intermedia with blood transfusion independent(89) and Thalassemia minor (52) were -1.01 ± 1.17 , -0.97 ± 1.16 and -0.54 ± 1.01 with $p = 0.017$, respectively. There was a weak positive correlation between hemoglobin level at steady state and BMD score ($r = 0.192$, $p = 0.008$).

	Thal intermedia with D	Thal intermedia with I	Thal minor	P value
Mean BMD score	-1.01 ± 1.17	-0.97 ± 1.16	-0.54 ± 1.01	0.017

Table 5 : Comparison of mean BMD Z scores among varieties of thalassemia intermedia and minor .

	Thalassemia intermedia with D(n=49)	Thalssemia intermedia with I(n=89)	Thalassemia minor (n=52)	P value
Age (years)	30.4±12.0	34.9±15.15	41.4±12.0	<0.05
Sex (M:F)	17:32	33:56	8:44	-
BMI (kg/m ²)	18.86±2.22	19.62±3.11	21.52±2.98	<0.05
Hemoglobin level (g/dl)	6.37±1.44	7.22±1.69	8.51±1.69	<0.05
Ferritin(ng/ml)	2834.9±3006.0	1647.70±1352.40	886.2±939.4	<0.05
Physical activity(METs-minutes-week)	1,671.8±2269.6	1,732.3±2500.8	1614.6±2719.8	0.81
Daily calcium intake(mg/day)	618.3±465.4	570.6±354.7	545±259.6	0.47
25OH vitD(ng/ml)	23.0±8.23	22.5±7.84	32.5±48.6	0.022

Mean±SD

Table 6: Comparison among 3 groups of patients including Thalassemia Intermedias with blood transfusion dependent and independent and Thalassemia minors.



Figure 4: Bar Chart representing distribution of occupations of study subjects

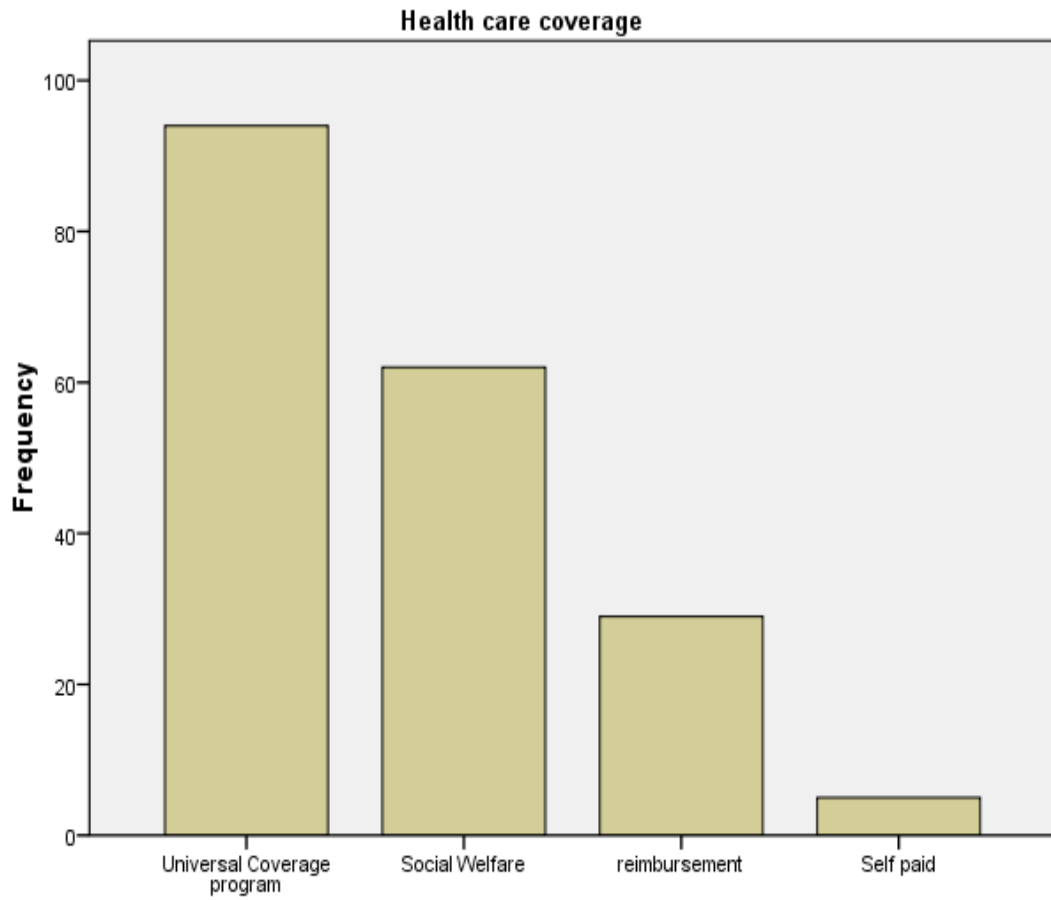


Figure 5: Bar chart representing Health Care Coverage schemes among study subjects

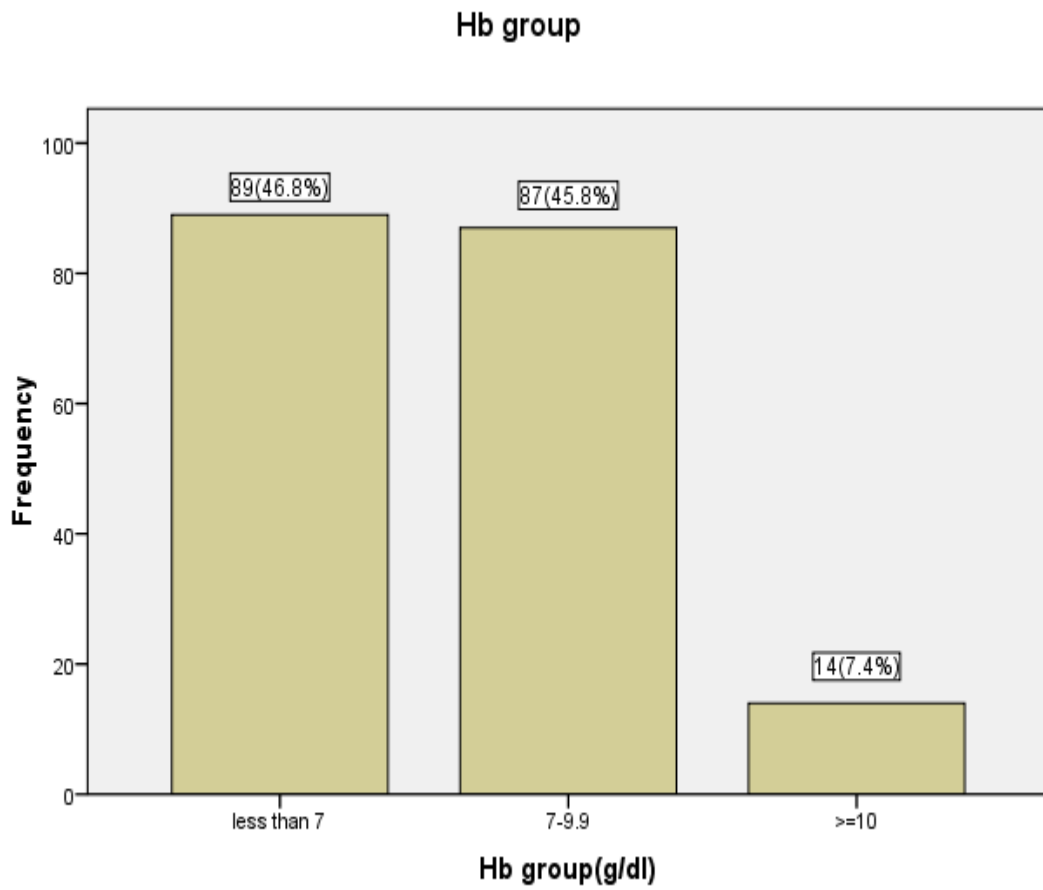


Figure 6: Bar chart representing study subjects classified by hemoglobin level

Risk Factor analysis (univariate analysis)

Parameter	Number (%)		Crude OR	95%CI	P value
	Osteoporosis n=22	No n=168			
Age(years)					
≥35	11(50)	87(51.8)		1	
<35	11(50)	81(48.2)	0.93	(0.38,2.26)	0.875
Sex					
Female	14(63.6)	118(70.2)		1	
Male	8(27.4)	50(29.8)	1.30	(0.08,2.53)	0.53
Thalassemia type					
Thal Inermedia	19(86.4)	119(70.8)	0.38	(0.11,1.36)	0.2
Thal Minor	3(13.6)	49(29.2)		1	
Blood Tranfusion					
dependent	9(40.9)	42(25)	0.48	(0.19,1.21)	0.11
Independent	13(59.1)	126(75)		1	
Ferritin					
≥1000ng/ml	16(72.7)	94(55.9)	2.07	(0.83,5.93)	0.14
<1000ng/ml	6(27.3)	73(44.1)	1	1	
Iron Chelation					
Yes	5(22.7)	92(54.8)	0.24	(0.09,0.69)	0.005*
No	17(77.3)	76(45.2)		1	

Table 7: Univariate analysis for risk factors of osteoporosis

Risk Factor analysis (univariate analysis)(continued)

Parameter	Number(%)		CrudeOR	95%CI	P value
	Osteoporosis n=22	No n=168			
BMI(kg/m²)					
Low(<20)	17(77.3)	88(52.4)	3.09	(1.06,7.15)	0.027*
Normal(≥20)	5(22.7)	80(47.6)	1		
Splenectomy					
Yes	8(36.4)	49(29.2)	1.33	(0.59,3.00)	0.49
No	14(63.6)	119(70.8)	1		
Physical activity					
Low(<600METs- minutes/week)	12(54.5)	63(37.5)	1.84	(0.84,4.04)	0.12
Normal(≥600)	10(45.5)	105(62.5)	1		
Vit D level(<20ng/ml)					
Low	9(40.9)	58(34.5)	1.27	(0.57,2.82)	0.56
Normal	13(59.1)	110(65.5)	1		
Daily Ca. (mg/d)					
Low (<800)	18(81.8)	138(82.1)	1	(0.31,3.10)	0.97
Enough	4(18.2)	30(17.9)	0.98		

Table 7: (continued)

Using univariate analysis for identifying risk factors for osteoporosis, low BMI was a risk factor with Crude OR 3.09 (95%CI 1.06-7.15,p=0.027), whereas other parameters including Age, Sex, thalassemia type, blood transfusion status, splenectomy status, physical activity level, vitamin D level and dietary calcium intake

were not statistically significant identified as risk factors according to table 7.

However, iron chelation therapy were analyzed to be a protective factor with crude OR 0.24(95%CI 0.09-0.69, p=0.005).

Multivariate analysis on Binary logistic regression for outcome of osteoporosis

Parameter	Adjusted OR	P value
Age(years) : ≥ 35	0.90 (0.31,2.59)	0.84
Sex:Female/Male	0.97 (0.34,2.79)	0.96
Hb level: ≤ 10	0.71 (0.16,3.21)	0.65
Type of Thal: I vs Minor	1.78 (0.40,7.94)	0.45
Splenectomy: Y	0.52 (0.17,1.61)	0.26
Blood transfusion:Dependent	1.54 (0.52,4.59)	0.44
Ferritin(ng/ml): ≥ 1000 ng/ml	0.72 (0.22,4.21)	0.60
Iron chelation: yes	0.32 (0.08,1.14)	0.076
BMI(kg/m ²): Low <20k	2.92 (0.92,9.34)	0.070
Physical activity : Low	2.33 (0.84,6.43)	0.10
Vitamin d level: Low	1.26 (0.46,3.36)	0.66
Daily Ca intake: Low	0.81 (0.14,4.60)	0.81

Table 8: multivariate analysis for adjusted OR for risk of osteoporosis

When evaluation all parameter to calculate adjusted OR , there were no factors that could be identified to be a risk or a protective factor for osteoporosis. Just low BMI and iron chelation therapy had a trend to be a risk and protective factor with adjusted OR ,2.92(95%CI 0.92-9.34) and 0.32(95%CI 0.08-1.14) respectively.

CHAPTER V

DISCUSSION

This study is the first one that identifies complication of osteoporosis in thalassemia intermedia and thalassemia minor in South East Asia, and also further highlight different prevalence from large retrospective study for these groups of patients in mediterranean Europe and the Middle East ,our prevalence of osteoporosis is about half of previous study (11.59% vs 22.9%)(3). However, our criteria for diagnosis of osteoporosis was defined by only BMD T score less than -2.5 at femoral neck. To make comparison with the same criteria in our hospital retrospective study of osteoporosis among 750 postmenopausal thai women,by Saengsuda S(20), we found that our prevalence(11.59%) was approximately two times as that of high risk population(6.3%). For Asian populations, the reported prevalence of osteoporosis in Korean women older than 50 years old was 5.7% at femoral neck(22). For Japanese women aged between 50 and 79 years old, prevalence of osteoporosis defined by BMD score at femoral neck was 9.5%(23). As compare to normal thai population, prevalence of osteoporosis in men and postmenopausal women in Thailand are 12.6%(18) and 13.6%(19), our study prevalence of osteoporosis among thalassemia intermedia and minor seemed similar(11.59%). However, the main concern was the criteria for diagnosis of osteoporosis in Thai high risk group is different from our criterion (use BMD T score at femoral neck).For population in the same geographical region as Thailand, there is no direct data represent real osteoporosis in our region. Due to differences in genetic factors, ethnicity, geographical variation, urban or rural lifestyles, sunlight exposure, severity of thalasseмииs and differences in practice managements, osteoporosis complications among adult thalassemia patients in thailand is less common or may be underrecognized. It's generally accepted that low BMD confers to risk of osteoporosis and finally skeletal related complications. In this study,

Mean BMD score in thalassemia intermedias with dependent blood transfusion is generally less than those with blood transfusion independent and thalassemia minors. Most studies in thalassemia major demonstrated that high proportion of osteoporosis 40-50%(21,22) and osteoporosis is associated strongly with increasing age, history of hypogonadism and concurrent hypothyroidism. In this study, after excluding patients with history of untreated hypogonadism and clinical hypothyroidism, the prevalence of osteoporosis among thalassemia intermedias and thalassemia minors is still common (11.59%). So it's recommended to periodically monitor bone densitometry should be included in the evaluation of patients with thalassemia in order to help guide proper treatment in appropriate time.

About risk factors, peak bone mass is normally achieved shortly after completion of puberty and is stable until the third decade of life. It is just after the age of 30 that age-related bone mineral loss begins. However, in thalassaemic patients, this process starts much sooner and progresses more swiftly. Based on this study findings and those of others BMD Z score significantly deteriorates with age. Age could not be demonstrated as a risk factor for osteoporosis in this study. It is known that in those patients whose lifespan is getting longer, osteopenia and osteoporosis are among the major causes of morbidity, with a strong negative impact on the quality of life. In aspect of patients'gender, it's generally accepted as female is a risk factors for osteoporosis. For thalassemia patients, most studies in young thalassemia majors patients with hypogonadism (25), female and hypogonadism were identified as risk factors for osteoporosis.

About pretransfusion hemoglobin, there are already scientifically evidences supported that high hemoglobin level is associated with suppressing bone marrow erythropoietic acitivity in childhood and adolescent settings (11,12,13). Consequently, keeping high pretransfusion hemoglobin level results in improvement of bone mineralization and finally keeps the pediatric patients with normal growth and

development. This study also demonstrated statistically significant association between pretransfusion hemoglobin level with BMD score. However, that relationship was low ($r=0.192$). There should be many factors that have impacts on bone mineral density in adult thalassemia intermedia and thalassemia minor. The same conclusion has been emphasized by other groups(3): the normalisation of hemoglobin levels does not affect the unbalanced bone turnover on adult thalassaemic patients. In contrary, frequent transfusion leading to high iron load was demonstrated to be a potential risk factor for osteoporosis, supporting by other study(3) which identified high serum ferritin as a risk factor. That findings could be demonstrated with a trend in this study. During screening process, about 26% of these patients has subclinical hypothyroidism which we don't know how important of this condition on osteoporosis, we need further cohort study to demonstrate importance of this condition.

About risk factors of osteoporosis in this study, low BMI and no iron chelation were found to be statistically significant risk factors by univariate analysis but not in multivariate analysis; while age, sex, pretransfusion hemoglobin, splenectomy, dietary calcium intake and physical activity can not be demonstrated to be risk factors. There are some explanations that most of patients in this study with variation in disease severity and threshold for transfusion in each patient, the patients with clinically suspected or preemptive diagnosis of delayed puberty or postmenopausal women were excluded. So patients with clinically hypogonadism and no estrogen effect were excluded in this study. Sex was not identified as risk factors for osteoporosis. In one study by Ebrahimpour et al(14), there were no significant differences between thalassemia major and intermedia patients with and without osteopenia or osteoporosis with respect to age and sex. Additionally, all patients were treated by adult hematologists which blood transfusion threshold just for symptomatic treatment according to Thailand national guideline for treatment adult thalassemia patients. Most of patients(82.1%) were identified as inadequate dietary calcium intake according to

Thai RDA(15)(recommended dietary advice for adult (more than 6 years old ≥ 800 mg/day). As reported in WHO survey 2009(24), nearly all Asian countries fell far below the FAO/WHO recommendations for calcium intake of between 1000 and 1300 mg/day. The median dietary calcium intake for the adult Asian population was approximately 450 mg/day, with a potential detrimental impact on bone health in the region. So we could not demonstrate any association between low dietary calcium and bone complication. However, thalassemia patients should be encouraged to have adequate dietary calcium intake, despite unknown long term effect on osteoporosis. This was the same for physical activity which significant proportion of patients in this study(75/190,39.47%) was classified to have lifestyles with low physical activity. Additionally, there was a trend for increased risk of osteoporosis in patients with low physical activity. This study showed no correlation between vitamin D level on complication of osteoporosis among thalassemia intermedia and thalassemia minor., vitamin D level tended to be low in patient with more severity. As compare to overall Thai population, prevalence of vitamin D deficiency in this study population (35.26%) is much higher than normal thai population(5.7%)(26).There is one study by Singh et al(16) that found moderately strong correlation between vitamin D level with low BMD in thalassemia patients in North India ($r = 0.398$, $p = 0.027$). We could not demonstrate association between Vitamin D deficiency condition as a risk factors for osteoporosis. So there is question about screening vitamin D level in thalassemia patients with osteoporosis. For further study , intervention with vitamin D supplement to answer whether natural history changes in aspect of prevention for skeletal related events arising from osteoporosis or not.

CHAPTER VI

CONCLUSION

Regarding the high prevalence of osteoporosis in patients with thalassaemia intermedia and minor, all these patients with risk factors should be screened periodically for bone disease. The uncertainty and disagreements on the possible role of different factors indicate the necessity of further studies in order to recognize the pathophysiologic fundamentals of this common complication among these patients. Proper therapy with iron chelation and It seems that there is a general consensus regarding the protective effects of maintaining normal body weight for BMD. However, vitamin D deficiency is not risk factor in patients with osteoporosis but prevalence of vitamin D deficiency is still high, role of supplement is yet to be identified by long term clinical study.

REFERENCES

1. Sirinavin J, Vanachevanavin W, Tanpajitra V, Limwong C. Thalassaemia in medical practice. Bangkok: Mo chao ban Press: 2001. [Thai]
2. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with thalassaemia, *Br J Haematol* 2004;127(2):127-39
3. Taher AT, Musallam MK, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study, *Blood* 2010;115:1886-92.
4. Pootrakul P, Hungsprenges S, Fucharoen S, Baylink D, Thompson E, English E, et al. Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassaemia. *N Engl J Med* 1981;304:1470-3.
5. Michelson J, Cohen A. Incidence and treatment of fractures in thalassaemia. *J Orthop Trauma* 1988;2:29-32.
6. Johanson NA. Musculoskeletal problems in hemoglobinopathy. *Orthop Clin North Am* 1990;21:191-8.
7. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with thalassaemia major. *Bone* 2011;48:425-32.
8. Kananarong K. Bone abnormality in thalassaemia major. *Khon Kaen medical center Journal* 1987;10(4):221-224. [Thai]
9. Israngkul P. Bone age and bone changes in thalassaemia (thalassaemia conference in Memorial of Dr. Sa-nga Pootrakul At the Mahidol University, Faculty of medicine Siriraj Hospital. February 10-11, 1977) *J Med Assoc Thai* 1978;11:153 [Thai]
10. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakou A, Toumba M. Hormonal dysregulation and bones in thalassaemia-an overview. *Ped Endocrinol Rev* 2008;6:suppl1:107-15.
11. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisiro R, Choubtum L, Sripharpradang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with thalassaemia disease. *Clin Endocrinol* 2003;58:273-9.
12. Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C. et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995;89(3):473-8.
13. Wonke B. Bone disease in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998;103:897-91.
14. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening

- for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO,1994.
15. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khataev N. The diagnosis of osteoporosis, *J of Bone and Mineral Research* 1994;9(8):1137-41.
 16. Division of Physical Activity and Health, Department of Health, Ministry of Public Health, Thailand. Manual for Global Physical Activity Surveillance for General Population in Province by cross-sectional survey version 1.1 ;2009.[Thai]
 17. Chaolilitkul N. Effect of calcium supplement on bone status in healthy Thai children [M Sc Thesis] Mahidol University, Bangkok;1999
 18. Pongchiyakul C, Apinyanurag C, Soontrapa S, et al. Prevalence of Osteoporosis in Thai Men. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:2:160-9.
 19. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamran U, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause* 2001 Jan-Feb;8(1):65-9.
 20. Saengsuda S. Prevalence of Osteoporosis and Osteopenia in Thai Female Patients at Rajavithi Hospital. *Journal of Health Science* 2012 Mar-Apr;22(2):242-9.
 21. Baldini M, Forti Stella, Osatti A, et al. Bone diseases in adult patients with thalassemia major: a case-control study. *Intern Emerg Med*. Dec 2011 DOI 10.1007/s11739-011-0745-x
 22. Shin CS, Choi HJ, Kim MJ, Kim JT, Yu SH, Koo BK. et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in Korea: community-based cohort study with lumbar spine and hip bone mineral density. *Bone* 2010; 47(2):378-87.
 23. Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. (2001) Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int* 12:529.
 24. International Osteoporosis Foundation (2009) The Asian Audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Asia 2009. www.iofbonehealth.org.
 25. Aslan I, Canatan D, Balta N, et al. Bone Mineral Density in Thalassemia Major Patients from Antalya, Turkey. *Int Journal of Endocrinol* Volume 2012, Article ID 573298, doi:10.1155/2012/573298.
 26. Chailurkit L, Aekplakorn W, Ongpiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. *BMC Public Health* 2011, 11:853-9.



APPENDIX

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix A

Case Record Form

ID.....

1.Code.....

2.Date of visit/...../.....

dd mm yyyy

3.Sex 1 Male 2 Female

4.Date of birth...../...../.....

dd mm yyyy

5.จังหวัดที่อยู่ปัจจุบัน 1.กรุงเทพ 2.จังหวัดอื่นๆ

6.อาชีพ.....

7.สิทธิการรักษาบัตร

ประกันสุขภาพถ้วนหน้า(บัตรทอง)

ประกันสังคม ประกันชีวิต

ข้าราชการ พนักงานรัฐวิสาหกิจ เบิกต้นสังกัด

อื่นๆ โปรดระบุ.....

8.Type of Thalassemia.....(report of Hb typing or HPLC in medical record)

___ thalassemia intermedia

___ thalassemia minor

9.History taking

screening for delayed puberty.....

for female age of menarche.....year

10.Have any of following medications within 3 months

_calcium

_vitamin D

_diuretics

_anticonvulsants(eg. phenytoin)

oral corticosteroid

bisphosphonate

11. Immobilization more than 3 monthsYESNo

12. Weight ____ kgs Height ____ cms

13. BMI _____

14. Hemoglobin level _____ g/dl

15. ferritin level _____ ng/dl

16. receiving iron chelation therapy ____ YES ____ NO

-which type of iron chelation- _____ desferrioxamin

_____ deferipone

_____ deferasirox

17. Physical activity level _____ METs (metabolic equivalents)

18. blood transfusion __ dependent __ independent

19. splenectomy __ Yes __ No

20. daily dietary calcium intake _____ mg/day

21. outcome

BMD Z score _____

Appendix B

แบบสอบถามกิจกรรมทางกายโดยภาพรวม (Global Physical Activity Questionnaire: GPAQ)

คำแนะนำการใช้แบบสอบถามกิจกรรมทางกายโดยภาพรวม (GPAQ)¹⁶

ในการใช้แบบสอบถามนี้ ผู้สัมภาษณ์ต้องถามทุกคำถาม การถามหรือไม่ถามในบางองค์ประกอบ จะทำให้ไม่สามารถคำนวณผลลัพธ์ได้ทุกองค์ประกอบได้ ดังนั้น ก่อนที่จะใช้ GPAQ เจ้าหน้าที่เก็บข้อมูลจะต้องทบทวนคำถามแต่ละตอน ข้อแนะนำและคำถามในแต่ละตอน จะช่วยให้ เจ้าหน้าที่สอบถามและบันทึกคำตอบได้อย่างถูกต้อง

การเคลื่อนไหว/การออกกำลังกาย

ต่อไปนี้ผม/ดิฉัน จะขอสอบถามเกี่ยวกับเวลาที่ท่านใช้ทำกิจกรรมในการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังกายในสัปดาห์หนึ่ง ๆ ขอความกรุณาในการตอบคำถามต่อไปนี้ ถึงแม้ว่าคุณจะคิดว่าตัวคุณเอง จะไม่ค่อยได้เคลื่อนไหวกระฉับกระเฉงก็ตามก่อนอื่นขอให้คิดถึงเวลาที่ใช้ในการทำงาน การทำงานหมายถึง การทำงานทั้งที่ได้รับหรือไม่ได้รับผลตอบแทน การเรียน/การอบรม กิจกรรมการทำงาน บ้าน การเพาะปลูกและเก็บเกี่ยว การหาปลา/หาอาหาร การแสวงหางาน เป็นต้น ๖ อาจเพิ่มเติม ตัวอย่างอื่น)

ในการตอบคำถามเกี่ยวกับความหนักหรือความแรงของกิจกรรมนั้น มีความหมายดังนี้ กิจกรรมที่ต้องเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังกายระดับหนัก หมายถึง กิจกรรมที่ต้องใช้พลังกำลังอย่างหนัก จนทำให้หายใจแรง หรือหัวใจเต้นเร็วขึ้นมาก
กิจกรรมที่ต้องเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังกายระดับปานกลาง หมายถึง กิจกรรมที่ต้องใช้พลังกำลังในระดับปานกลาง ทำให้หายใจเร็ว หรือหัวใจเต้นเร็วขึ้นจากปกติเล็กน้อย

แบบสอบถามที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล ได้แก่ แบบสอบถามกิจกรรมทางกายระดับโลก (Global Physical Activity Questionnaire: GPAQ Version 2) พัฒนาโดยผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลก เป็นชุดคำถาม 16 ข้อ เพื่อประเมินกิจกรรมทางกายหรือการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลัง ที่จัดทำขึ้นเพื่อใช้ในการเฝ้าระวังการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังในประเทศกำลังพัฒนา ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังภายใน 3 หมวด (Settings or domains)

- กิจกรรมในการทำงาน (Activity at work)
- กิจกรรมในการเดินทางจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่ง (Travel to and from place)
- กิจกรรมเพื่อการพักผ่อนหย่อนใจ/นันทนาการ (Recreational activities)

และส่วนพิเศษ ที่ 4 ได้แก่ พฤติกรรมในการนั่ง ๆ นอน ๆ (Sedentary behaviour)

ในการใช้แบบสอบถามนี้ ผู้สัมภาษณ์ต้องถามทุกคำถาม การถามหรือไม่ถามในบางองค์ประกอบ จะทำให้ไม่สามารถคำนวณผลลัพธ์ได้ทุกองค์ประกอบได้ ดังนั้น ก่อนที่จะใช้ GPAQ เจ้าหน้าที่เก็บข้อมูลจะต้องทบทวนคำถามแต่ละตอน ข้อแนะนำและคำถามในแต่ละตอนจะช่วยให้เจ้าหน้าที่สอบถามและบันทึกคำตอบได้อย่างถูกต้อง ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

การเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลัง

องค์ประกอบของการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังที่จะสอบถามทั้งหมดแบ่งเป็น 3 หมวด คือ

- 1) การเคลื่อนไหวในการประกอบอาชีพการงาน ถึงแม้จะเป็นการประกอบอาชีพการงาน หรือปฏิบัติงานที่ได้รับหรือไม่ได้รับผลตอบแทนก็ตาม เช่น การเรียน การอบรม การเพาะปลูกและเก็บเกี่ยว หาลา หาลูกค้า หาลูกค้า เป็นต้น รวมทั้งการเคลื่อนไหวในการทำงานบ้าน รอบๆบ้าน ทำสวน
- 2) การเคลื่อนไหว ในการเดินทางจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่ง เช่น เดิน ขี่จักรยาน
- 3) การเคลื่อนไหว ในกิจกรรมนันทนาการ ในเวลาที่ว่างจากการทำงาน เช่น ออกกำลังกาย เล่นกีฬา และส่วนที่ 4) ได้แก่ พฤติกรรมในการนั่ง ๆ นอน ๆ (Sedentary behaviour)

ในการตอบแบบสอบถามขอให้คุณนึกถึงระยะเวลาที่คุณใช้ในการประกอบอาชีพการงาน ถึงแม้จะเป็นการประกอบอาชีพการงาน หรือทำงานที่ได้รับหรือไม่ได้รับผลตอบแทนก็ตาม ระยะเวลาที่คุณใช้ในการทำงานบ้าน รอบๆบ้าน ทำสวน การเพาะปลูกและเก็บเกี่ยว หาลา หาลูกค้า เป็นต้น **กิจกรรมที่ทำให้เหนื่อยมาก** หมายถึง กิจกรรมที่ต้องใช้พลังกำลังอย่างหนักที่ทำให้หายใจหอบ หัวใจเต้นแรงเร็ว

กิจกรรมที่ทำให้เหนื่อยปานกลาง หมายถึง กิจกรรมที่ต้องใช้พลังกำลังปานกลางที่ทำให้หายใจเร็วขึ้น และหัวใจเต้นเร็วขึ้น

คำถาม		คำตอบ	รหัส
1) กิจกรรมในการทำงาน			
1.	ท่านทำงานออกแรง/ออกกำลังระดับหนัก ซึ่งทำให้หายใจแรงและเร็วกว่าปกติมากหรือหอบ ติดต่อกันเป็น ระยะเวลาอย่างน้อย 10 นาที เช่น การยกหรือแบกของหนักๆ การขุดดิน งานก่อสร้าง เป็นต้น ใช่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ (ถ้าตอบว่า ไม่ใช่ ให้ข้ามไปตอบ P4)	P1
2.	โดยปกติท่านทำงานออกแรง/ออกกำลังกายระดับหนัก ในแต่ละสัปดาห์เป็นจำนวนกี่วัน	จำนวนวัน วัน ต่อสัปดาห์	P2
3.	โดยปกติท่านทำงานออกแรง/ออกกำลังกายระดับหนักนั้น ในแต่ละวันท่านทำเป็นระยะเวลานานเท่าไร นึกถึงเฉพาะงานที่ติดต่อกัน 10 นาทีขึ้นไป	□□ : □□ ชั่วโมง: นาที	P3 (a-b)
4.	ท่านทำงานออกแรง/ออกกำลังระดับปานกลาง ซึ่งทำให้หายใจเร็วขึ้นพอควรไม่ถึงกับหอบติดต่อกันเป็น ระยะเวลาอย่างน้อย 10 นาที เช่น การก้าวเดินเร็ว ๆ หรือการยกถือของเบาๆ เป็นต้น ใช่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ (ถ้าตอบว่า ไม่ใช่ ให้ข้ามไปตอบ P7)	P4
5.	โดยปกติท่านทำงานออกแรง/ออกกำลังกายระดับปานกลาง ในแต่ละสัปดาห์เป็นจำนวนกี่วัน	จำนวนวัน วัน ต่อสัปดาห์	P5
6.	โดยปกติท่านทำงานออกแรง/ออกกำลังกายระดับปานกลางนั้น ในแต่ละวันท่านทำเป็นระยะเวลานานเท่าไร นึกถึงเฉพาะงานที่ติดต่อกัน 10 นาทีขึ้นไป	□□ : □□ ชั่วโมง: นาที	P6

คำถาม	คำตอบ	รหัส	
2) กิจกรรมในการเดินทางจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่ง			
คำถามต่อไปนี้ไม่รวมถึงกิจกรรมออกแรงออกกำลังกายในการประกอบอาชีพการงาน ที่กล่าวมาแล้วในตอนที่ผ่านมา อาจจะถามถึงการเดินทางที่ทำโดยปกติในที่ต่าง ๆ เช่น การเดินทางไปทำงาน ไปตลาด ไปซื้อข้าว-ของ ไปวัด-โบสถ์ เป็นต้น [ให้ยกตัวอย่างกิจกรรมการเดินทางไป-กลับอื่น ๆ]			
7.	ท่านเดินหรือถีบจักรยานจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่งติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 นาที ใช่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ (ถ้าตอบว่า ไม่ใช่ ให้ข้ามไปตอบ P10)	P7
8.	โดยปกติท่านเดินหรือถีบจักรยานจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่งติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 นาที ในแต่ละสัปดาห์เป็นจำนวนกี่วัน	จำนวน วัน	P8
9.	โดยปกติท่านเดินหรือถีบจักรยานนั้น ในแต่ละวันท่านทำเป็นระยะเวลานานเท่าไรชั่วโมง: นาที	P9 (a-b)
3) กิจกรรมที่ทำในเวลาว่างเพื่อพักผ่อนหย่อนใจ/นันทนาการ			
คำถามต่อไปนี้ไม่รวมถึงกิจกรรมที่ใช้ในการประกอบอาชีพการงาน และการเดินทางที่ได้กล่าวมาแล้วใน 2 ตอน ข้างต้น ต่อไปนี้จะถามเกี่ยวกับการเล่นกีฬา การเล่นฟิตเนส และกิจกรรมนันทนาการที่ทุ่มปฏิบัติในเวลาว่างจากการทำงาน [ให้ยกตัวอย่าง]			
10.	ท่านเล่นกีฬา ออกกำลังกายหรือทำกิจกรรมนันทนาการระดับหนัก ซึ่งทำให้หายใจแรงและเร็วกว่าปกติมาก หรือชอบติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 นาที เช่น วิ่ง หรือเล่นฟุตบอล ใช่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ (ถ้าตอบว่า ไม่ใช่ ให้ข้ามไปตอบ P13)	P10
11.	โดยปกติท่านเล่นกีฬา ออกกำลังกายหรือทำกิจกรรมนันทนาการระดับหนัก ในแต่ละสัปดาห์เป็นจำนวนกี่วัน	จำนวนวัน วัน ต่อสัปดาห์	P11
12.	โดยปกติท่านเล่นกีฬา ออกกำลังกายหรือทำกิจกรรมนันทนาการระดับหนักนั้น ในแต่ละวันท่านทำเป็นระยะเวลาเวลานานเท่าไรชั่วโมง: นาที	P12 (a-b)

	คำถาม	คำตอบ	รหัส
13.	ท่านเล่นกีฬา ออกกำลังกายหรือทำกิจกรรม นันทนาการระดับปานกลาง ซึ่งทำให้หายใจเร็วขึ้น พอควรไม่ถึงกับ หอบ ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10 นาที เช่น การก้าวเดิน ถีบจักรยาน ว่ายน้ำ เล่นวอลเลย์บอล	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่ (ถ้าตอบว่า ไม่ใช่ ให้ ข้ามไปตอบ P16)	P13
14.	โดยปกติท่านเล่นกีฬา ออกกำลังกายหรือทำกิจกรรม นันทนาการระดับปานกลาง ในแต่ละสัปดาห์เป็นจำนวนกี่ วัน	จำนวนวัน	P14
15.	โดยปกติท่านเล่นกีฬา ออกกำลังกายหรือทำกิจกรรม นันทนาการระดับปานกลางนั้น ในแต่ละวันท่านทำเป็นระยะ เวลานานเท่าไรชั่วโมง: นาที	P15 (a-b)
4) พฤติกรรมนั่งๆนอนๆ			
คำถามต่อไปนี้เป็นคำถามเกี่ยวกับการนั่ง การนั่ง ๆ นอน ๆ ที่บ้าน หรือ ณ ที่ใด ๆ จะเป็นการนั่งเพื่อเดินทางไปในที่ ต่าง ๆ หรือ การนั่งพูดคุยกับเพื่อน นั่งทำงาน นั่งดูโทรทัศน์ แต่ไม่รวมเวลาที่ใช้ในการนอน [ยกตัวอย่างเพิ่มเติม]			
16.	โดยปกติในแต่ละวัน ท่านใช้เวลาที่นั่งเอนกายรวมแล้วเป็น ระยะเวลานานเท่าไรชั่วโมง : นาที ต่อวัน	P16

การคำนวณค่า MET (Metabolic Equivalents)

การวิเคราะห์ข้อมูลการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลัง ก่อนข้างจะยุ่งยาก ซับซ้อน แนวทางการ วิเคราะห์และคำนวณค่า MET ต่อไปนี้ จะช่วยให้ผลของ วิเคราะห์การเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังมี ความชัดเจน และให้ข้อมูลที่มีคุณค่าใน การจำแนกระดับการเคลื่อนไหวร่างกาย ขอให้แน่ใจว่าได้ใช้ แนวทางต่อไปนี้ในการ วิเคราะห์ เมื่อรายงานข้อมูลการเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลัง

ค่า MET เป็นค่าพลังงานของกิจกรรมที่ประยุกต์ใช้สำหรับตัวแปรที่หมายถึง/ หรือที่แทนความ แรง/ความหนักของกิจกรรม 6 ระดับหนัก, ระดับปานกลาง) การ ทำงานและกิจกรรมเวลาว่าง ค่า MET ประมาณมาจากค่าเฉลี่ยของชนิดกิจกรรมที่ทำกัน โดยปกติ ชนิดกิจกรรมที่แตกต่าง กันจะถูกจัดรวมกันเป็นกลุ่มและกำหนดค่า MET ตาม ความหนักของกิจกรรม การใช้ค่า MET แทนระดับกิจกรรมต่าง ๆ ทำให้สามารถ คำนวณหาค่ารวมของการเคลื่อนไหวออกแรง/ออก กำลังกายโดยตรงได้ (total physical activity)

การคำนวณต่อไปนี้ใช้คำตอบจากหลายๆ คำถามในแต่ละหมวด เพื่อให้ง่ายขึ้น จึงจัดคำถาม เป็น 4 กลุ่ม พร้อมทั้งการกำหนดชื่อตัวแปร และรหัสในสองสดมภ์ขวาดังที่ แสดงไว้ใน แบบสอบถาม

1) กิจกรรมการทำงาน

- มีกิจกรรมที่ทำให้คุณเหนื่อยมาก จนทำให้หายใจแรง หรือหัวใจเต้นเร็ว อย่างน้อย 10 นาทีอย่างต่อเนื่องหรือไม่
- จำนวนวันที่ใช้ในการทำกิจกรรมในการประกอบอาชีพการงานที่ทำให้คุณเหนื่อย มาก ในสัปดาห์หนึ่งๆ
- ระยะเวลาที่ใช้ในการทำกิจกรรมในการประกอบอาชีพการงานที่ทำให้คุณเหนื่อยมาก ในสัปดาห์หนึ่งๆ
- มีกิจกรรมที่ทำให้คุณเหนื่อยปานกลาง จนทำให้หายใจแรงหรือหัวใจเต้นเร็ว กว่า ปกติ เช่น เดินเร็ว อย่างน้อย 10 นาทีอย่างต่อเนื่องหรือไม่

-จำนวนวันที่ใช้ในสัปดาห์หนึ่งๆ ในการทำกิจกรรมทำให้คุณเหนื่อยปานกลาง จนทำให้หายใจแรง หรือหัวใจเต้นเร็ว กว่าปกติ

-ระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละวันในการทำกิจกรรมในการประกอบอาชีพการงานที่ทำให้คุณเหนื่อยปานกลาง จนทำให้หายใจแรง หรือหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ

2) กิจกรรมในการเดินทางจากที่หนึ่งไปยังอีกที่หนึ่ง

-มีการเดินหรือถีบจักรยานอย่างต่อเนื่อง อย่างน้อย 10 นาที เพื่อเดินทางจากที่หนึ่งไปที่หนึ่งหรือไม่

-จำนวนวันที่ใช้ในสัปดาห์หนึ่งๆ ในการเดินหรือถีบจักรยานต่อเนื่องอย่างน้อย 10 นาทีอย่างต่อเนื่องเพื่อเดินทางจากที่หนึ่งไปที่หนึ่งหรือไม่

-ระยะเวลาที่ใช้แต่ละวันในการเดินหรือถีบจักรยานเพื่อเดินทางจากที่หนึ่งไปที่หนึ่ง

3) กิจกรรมที่ทำในเวลาว่างเพื่อพักผ่อนหย่อนใจ/สันทนาการ

-มีการเล่นกีฬา เล่นฟิตเนส หรือทำกิจกรรมสันทนาการ จนรู้สึกเหนื่อยมากทำให้ หายใจแรง หอบเหนื่อย เป็นระยะเวลาต่อเนื่องกันอย่างน้อย 10 นาทีหรือไม่

-จำนวนวันที่ใช้ในสัปดาห์หนึ่งๆ ในการเล่นกีฬา เล่นฟิตเนส หรือทำกิจกรรม สันทนาการ จนรู้สึกเหนื่อยมากทำให้หายใจแรง หอบเหนื่อย

-ระยะเวลาที่ใช้แต่ละวันในการเล่นกีฬา เล่นฟิตเนส หรือทำกิจกรรมสันทนาการ จน รู้สึกเหนื่อยมากทำให้หายใจแรง หอบเหนื่อย มีการเล่นกีฬา เล่นฟิตเนส หรือทำกิจกรรม สันทนาการ จนรู้สึกเหนื่อยปานกลาง จนทำให้หายใจแรง หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ เป็นระยะเวลาต่อเนื่องกันอย่างน้อย 10 นาที

-จำนวนวันที่ใช้ในสัปดาห์หนึ่ง ๆ ในการเล่นกีฬา เล่นฟิตเนส หรือทำกิจกรรม สันทนาการ จนรู้สึกเหนื่อยปานกลาง จนทำให้หายใจแรง หรือหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ

-ระยะเวลาที่ใช้แต่ละวันในการเล่นกีฬา เล่นฟิตเนส หรือทำกิจกรรมสันทนาการจนรู้สึกเหนื่อยปานกลาง จนทำให้หายใจแรง หรือหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ

4) พฤติกรรมนั่งๆนอนๆ

-ระยะเวลาที่ใช้แต่ละวันในการนั่ง การนั่ง ๆ นอน ๆ

คะแนน MET (MET Values)

METs เป็นค่าที่ใช้ในการวิเคราะห์การเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลัง

METs (Metabolic Equivalents) เป็นค่าที่แสดงถึงอัตราส่วน (ratio) ระหว่างอัตราการเผาผลาญพลังงาน (metabolic rate) ในขณะทำงานกับในขณะพัก

1 MET = 1 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/ชั่วโมง (kcal/kg/hr) ซึ่งมีค่าเท่ากับพลังงานที่ใช้ในขณะที่นั่งเฉย ๆ

MET ยังเป็นค่าที่แสดงถึงปริมาณออกซิเจนที่ใช้เป็น มิลลิลิตร/กิโลกรัม/นาที (ml/kg/min)

1 MET จึงมีค่าเท่ากับปริมาณออกซิเจนที่ใช้ในขณะที่นั่งเฉย ๆ ซึ่งมีค่าประมาณ 3.5 ml/kg/min

ในการคำนวณ การเคลื่อนไหวออกแรง/ออกกำลังกายให้ใช้ค่า MET ต่อไปนี้

หมวดกิจกรรม(Domain)	ความเหนื่อย/กิจกรรม	คะแนน METS
การทำงาน	* ระดับปานกลาง	4.0
	* ระดับหนัก/รุนแรง	8.0
การเดินทาง	การเดิน	4.0
	การถีบจักรยาน	
นันทนาการ	* ระดับปานกลาง	4.0
	* ระดับหนัก/รุนแรง	8.0

Appendix C

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

หัวข้อวิจัย การศึกษาหาความชุกของภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการไม่รุนแรงและความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบิน(ความเข้มข้นของเลือด)และภาวะกระดูกพรุน

ผู้วิจัย

นายแพทย์ชัชวาล นาคะเกษ

หน่วยโลหิตวิทยา งานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ผู้ประสานงานการวิจัย

คุณเลิศสนภา เลิศล้ำ

หน่วยโลหิตวิทยา งานอายุรกรรม

โรงพยาบาลราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ผู้สนับสนุนการวิจัย

โรงพยาบาลราชวิถีและคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารทั้งหมดเพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษากับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้

ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับการรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านนั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะกระดูกพรุนและความสัมพันธ์ของระดับฮิโมโกลบินและภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการไม่รุนแรงซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการนำข้อมูลไปใช้ศึกษาเพิ่มเติมหรือสนับสนุนให้มีการตรวจคัดกรองภาวะนี้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียต่อไปในอนาคต

จากข้อมูลการศึกษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียในต่างประเทศพบว่าภาวะกระดูกพรุนเป็นภาวะที่พบได้บ่อยโดยพบมากถึง หนึ่งในสามของผู้ป่วย ภาวะเช่นนี้ทำให้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและรูปแบบการใช้ชีวิต ทำให้มีอาการปวดกระดูก เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกอันได้แก่กระดูกหักง่าย หักแล้วหายช้า จึงทำให้แนวทางการรักษาในต่างประเทศแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการคัดกรองภาวะกระดูกพรุน โดยการใช้เครื่องตรวจความหนาแน่นกระดูกซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงในการจำแนกว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะนี้หรือไม่ สำหรับในประเทศไทยเอง แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรงจะมีจำนวนมากและมีอายุยืนยาวขึ้น แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ยังไม่ได้ชัดเจนว่าจำเป็นต้องตรวจคัดกรองภาวะกระดูกพรุนหรือไม่ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความชุกของภาวะนี้ จึงเป็นที่มาของโครงการศึกษาวิจัยนี้

การศึกษาดังกล่าวได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและของโรงพยาบาลราชวิถีเรียบร้อยแล้วก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษาวิจัย

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยทาลัสซีเมียที่มีอายุระหว่าง 15-50 ปี
2. กรณีผู้ป่วยหญิงยังมีประจำเดือนอยู่
3. ไม่ได้รับประทานยาหรือวิตามินหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีผลต่อแคลเซียมอันได้แก่ แคลเซียม วิตามินดี ยาแก้อักเสบ ยาขับปัสสาวะ ยารักษาภาวะกระดูกพรุน ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
5. กรณีตั้งครรภ์ในผู้ป่วยหญิง
4. ให้ความยินยอมในการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจและรับการตรวจด้วยเครื่องวัดความหนาแน่นกระดูก

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. มีภาวะพร่องธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ยังไม่ได้รับการรักษา
2. มีภาวะฮอร์โมนเพศต่ำและยังไม่ได้รับการรักษา
3. ป่วยเป็นโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของกระดูก
4. อยู่ในภาวะที่ไม่มีการเคลื่อนไหวมากเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

โครงการนี้ทำที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกงานโรคโลหิต ชั้น 6 ตึกสิริธร โรงพยาบาลราชวิถี โดยคาดการณ์ว่าจะมีผู้เข้าร่วม 190 ราย

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

โครงการวิจัยนี้เป็นการประเมินผู้ป่วยโดยการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจและสัมภาษณ์ผู้ป่วย 1 ครั้ง ณ ห้องตรวจ และส่งตรวจวัดความหนาแน่นกระดูก ณ แผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ชั้น 2 ตึกเจริญ

ครั้งที่ 2 เป็นการให้ผู้ป่วยนำบันทึกอาหารที่รับประทานภายใน 3 วันมาส่ง

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

- ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยไม่ต้องปฏิบัติตัวเป็นพิเศษ เป็นการตรวจเหมือนมารับบริการปกติเพียงแต่ผู้ป่วยอาจมีความไม่สบายจากการเจาะเลือดในปริมาณที่ไม่เป็นอันตรายต่อสภาวะสุขภาพ(ประมาณ20มิลลิลิตร)และการส่งตรวจความหนาแน่นกระดูกก็เป็นการตรวจที่ไม่มีอันตรายโดยอาจได้รับปริมาณรังสีจากเครื่องตรวจในระดับที่ปลอดภัยต่อสุขภาพ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

- ทำให้มีข้อมูลความชุกของภาวะกระดูกพรุนและทราบความสัมพันธ์ปัจจัยที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะกระดูกพรุน โดยเฉพาะระดับความเข้มข้นเลือดและปัจจัยอื่น ๆ เพื่อเป็นประโยชน์ในการกำหนดแนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อไปในอนาคต

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

- ไม่มี

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

- การศึกษาโครงการนี้จะไม่มีการรักษาต่อผู้ป่วยในทุกกรณี

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

- นพ. ชัชวาล นาคะเกษ งานโรคโลหิต งานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 02-3548108 ต่อ 3620 หรือ 081-8823150

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้ประสานงานการวิจัย

- นพ. ชัชวาล นาคะเกษ งานโรคโลหิต งานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี หรือ

- คุณเลศนภา เลิศล้ำ พยาบาลงานวิจัย งานโรคโลหิต งานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี 089-8964774

หากท่านรู้สึกว่าการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

- งานวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กลุ่มงานพัฒนาวิชาการ โรงพยาบาลราชวิถี ชั้น M อาคารเฉลิมพระเกียรติ 02-3548108 ต่อ 2808

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกลบไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลส่วนตัวของผู้ร่วมทำการวิจัยจะนำเสนอข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย เพื่อประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้นโดยไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลที่ได้รับการตั้งรหัสก่อนการเข้าสู่ข้อมูลต่างๆ

ข้อมูลบางส่วนจะถูกส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการพิจารณา

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

- ท่านสามารถออกจากกรเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยไม่มีผลต่อการรักษาโดยสิ้นเชิง

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมนั้นทันที

Appendix D

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

(Informed Consent)

รับรองโดยคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาหาความชุกของภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตชนิดไม่รุนแรงและหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับฮีโมโกลบินและภาวะกระดูกพรุน
วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจาก การวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผล การวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่ผู้วิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อผู้ดำเนินโครงการวิจัย

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย อายุต่ำกว่า 18 ปี/ ไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง และไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเอง

ข้าพเจ้า.....ในฐานะเป็น.....

(ผู้แทน

โดยชอบธรรมตามกฎหมาย / ผู้ปกครอง / บิดา-มารดา / สามี – ภรรยา)

ของ.....อนุญาตให้.....เข้า

ร่วมในโครงการวิจัยในครั้งนี้

ลงชื่อ.....ผู้แทน โดยชอบธรรมตามกฎหมาย / ผู้ปกครอง / บิดา-

มารดา/

สามี-ภรรยา)

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

Appendix E**Semiquantitative food frequency questionnaire for Calcium****(Thai version)¹⁷****3 days food record form****calcium food composition table for Thai food¹⁷**

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix F : 3 day food record

ชื่อ _____code _____

บันทึกการบริโภคอาหารใน 1 วันในสัปดาห์ที่ผ่านมา วันที่1-3

(dietary food record)

วันที่	มื้ออาหาร/เวลา	รายการ	ส่วนประกอบ อาหาร	ปริมาณรับประทาน

Calcium composition table in Thai food(17)

VITA

Personal data

Name Chajchawan Nakhakes, MD

Education

1984-1990 Bunyawat wittayalai secondary school, Lampang, Thailand

1990-1996 Faculty of Medicine, Chulalongkorn hospital, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; MD

Postdoctoral training

1999-2002 Internal medicine residency, Chulalongkorn hospital, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

2002-2004 Clinical Hematology Fellowship, Hematology unit, Department of internal medicine, Pramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

2004-2006 Medical Oncology Fellowship, Oncology Unit, Department of internal medicine, Ramathibodi hospital, Bangkok, Thailand

Certification

1996 The Medical Council of Thailand License

2002 Thai Board of Internal Medicine Certificate

2003 Thai Board of Family medicine

2005 Thai Board of Adult Hematology Certification

2007 Thai Board of Clinical Oncology Certification

2011 Thai Board of Clinical Pathology Certification

Professional Organisation Membership

Royal College of Physician (Thailand)

The Thai Society of Hematology (TSH)

The Thai Society of Clinical Oncology (TSCO)

Thai Royal College of Family Medicine

Thai Royal College of Clinical Pathology



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY